

kannten Formylestern in seinem Verhalten gegen Benzoylchlorid: beim Schütteln in alkalischer Lösung nimmt die Flüssigkeit momentan die Farbe einer recht konzentrierten Permanganatlösung an, und es scheiden sich alsbald violette, amorphe Flocken ab, deren Reinigung wir einstweilen noch nicht haben durchführen können: es ist wahrscheinlich, daß die räumliche Nähe der beiden Oxymethylen-gruppen, die besonders leicht zu einem intramolekularen Wasseraustritt Veranlassung geben kann, für den Gang der Reaktion von Einfluß ist.

Bezüglich der Reduktion der Bis-oxymethylen-Verbindung konnten wir an einem kleinen Versuch nur feststellen, daß sie längere Zeit als in der *para*- und *meta*-Reihe beansprucht. Wir zweifeln nicht, daß die Isolierung der *o*-Bis-tropasäure uns gelingen dürfte, sobald reines *o*-Xylol wieder zur Verfügung stehen wird.

70. Julius v. Braun und Kurt Râth: Untersuchungen in der Tropin- und Cocain-Reihe. II. Mitteilung.

[Aus dem Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Berlin.]

(Eingegangen am 14. Februar 1920.)

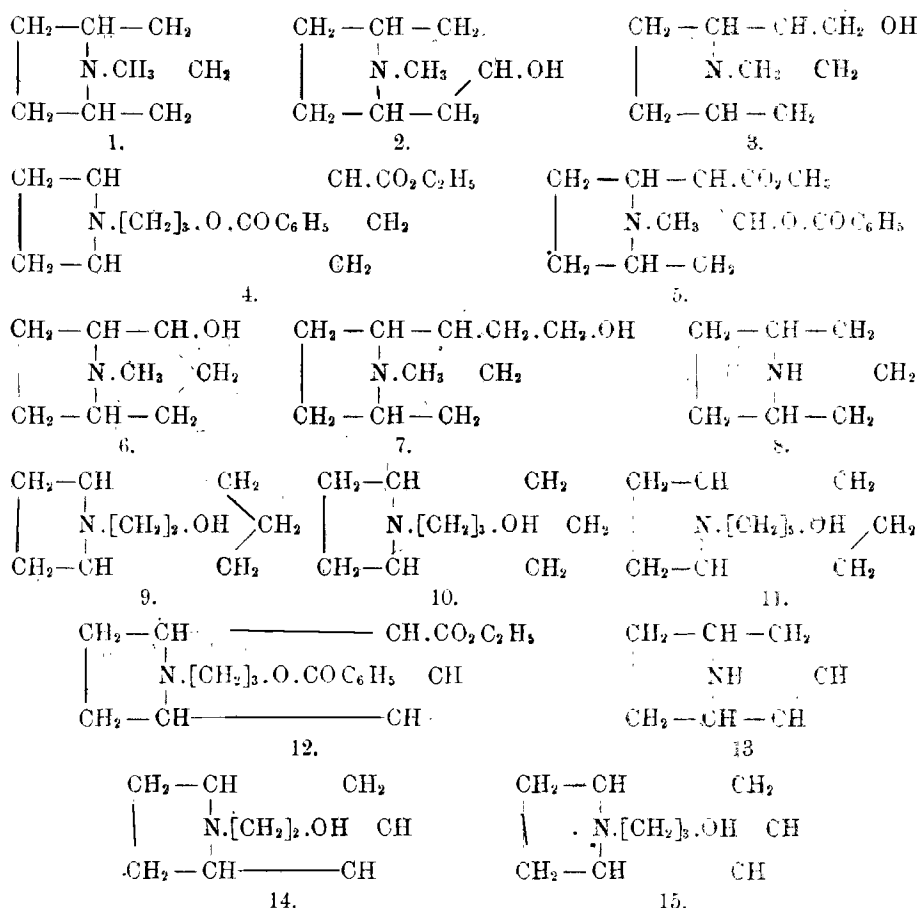
In Gemeinschaft mit E. Müller hat der Eine von uns vor einiger Zeit¹⁾ die Untersuchung der Frage begonnen, wie die physiologische Wirkung der Tropeine, insbesondere des Atropins und des Benzoyltropins oder *ps*-Tropins (Tropa-cocains), die beide nach Morgenroths Feststellung²⁾ gleich stark anästhetisch wirken, beeinflußt wird, wenn man in der Grundsubstanz, dem Tropan (1.) das Hydroxyl aus seiner Tropin-Stellung (2.) entfernt und an einer anderen Stelle verankert. Zu diesem Zweck wurde das sog. Homotropin (3.) synthetisiert, und es stellte sich heraus, daß seine Acylderivate sich den Tropeinen ganz analog verhalten: das Benzoyl-homotropin ist dem Tropa-cocain, das Tropol-homotropin (von uns Mydriasin genannt) dem Atropin äquivalent.

Das Homotropin stellt nicht die einzige theoretisch denkbare Umformung des Tropin-Moleküls dar, die dessen für die physiologische Wirkung der Acylderivate augenscheinlich in Betracht kommenden funktionellen Elemente (tertiäres basisches Stickstoffatom und acylierbares Hydroxyl) enthält, es steht aber dem Tropin in seinem ganzen Aufbau besonders nahe. Ein etwas entfernterer Typus ergibt sich,

¹⁾ B. 51, 235 [1918].

²⁾ Ber. Pharm. Ges. 29, 233 [1919].

wenn man sich das Hydroxyl des Tropins völlig aus dem Ringgebiet entfernt und in einem am Stickstoff befindlichen Propylrest in γ -Stellung zum Stickstoff verankert denkt (10.). Daß eine solche Variation, oder Heterotopie, wie wir nach Pohls Vorschlag¹⁾ generell derartige Umformungen bezeichnen wollen, in der physiologischen Wirkung der zugehörigen Acylverbindungen gegenüber den gewöhnlichen Tropeinen eine größere Änderung nicht zur Folge haben würde, konnte zwar mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit aus Befunden im Gebiete des Cocains geschlossen werden; denn dort hatte sich herausgestellt, daß die Verbindung 4. physiologisch mit dem Cocain (5.) eng verwandt ist.



¹⁾ Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 20, 1 [1919].

Inmerhin war es bei der wenig sicheren Prognose im Gebiet des Zusammenhangs zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung sehr erwünscht, die Frage experimentell zu prüfen. Dies um so mehr, als der neue »Tropin«-Typus die Möglichkeit der Prüfung noch einer anderen wichtigen Frage bot.

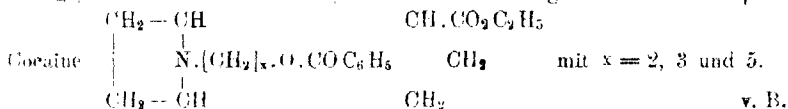
Im Tropin und Homotropin befindet sich das Hydroxyl in γ -Stellung zum Stickstoff; ob diese Entfernung vom Stickstoff eine für die Entfaltung der physiologischen Wirkungen besonders günstige ist oder nicht, ob eine Annäherung des Hydroxyls zum Stickstoff oder eine Entfernung die Wirksamkeit der Tropeine und Homotropeine merklich beeinflussen könnte, entzieht sich der Prüfung, da Verbindungen wie etwa 6. und 7. zurzeit kaum zugänglich sind. Anders liegt die Sache beim neuen Tropin-Typus: die Angliederung der Reste $-\text{[CH}_2\text{]}_x\text{.OH}$ von beliebiger Gliedzahl x an den Stickstoff des Nortropans (8.) lag hier im Bereich der Möglichkeit, und damit war die Prüfung der soeben berührten Frage durchführbar.

Zur Untersuchung gelangten neben der γ -Oxypropyl-Verbindung (10.) das β -Oxyäthyl-nortropan (9.) und das ε -Oxyamyl-nortropan (11.) von denen einerseits die Benzoyl-, andererseits die Tropylderivate abgeleitet werden konnten.

Ihre pharmakologische Prüfung, die wir Hrn. Geh. Rat J. Pohl in Breslau verdanken, ergab zunächst — allgemein gesprochen — eine Analogie mit den gewöhnlichen Tropeinen. In der Stärke der Wirkung traten dann bedeutende Unterschiede zwischen den einzelnen Gliedern zutage: bei den Benzoylverbindungen stellte sich heraus, daß das Benzoylderivat der γ -Reihe (10.) — und auch das dem Benzoylderivat fast ganz äquivalente p -Amino-benzoylderivat — die maximale anästhetische Wirkung zeigen, daß diese stark abnimmt, wenn man unter Verkürzung der Kette zu 9. oder unter Verlängerung zu 11. übergeht¹⁾. Etwas anders liegen die Verhältnisse bei den Tropylderivaten: bei einer dem natürlichen Atropin ungefähr gleichen allgemeinen Toxizität aller drei Glieder, zeigt das Tropasäure-Derivat des Alkamins 9. die stärkste mydriatische Wirkung, beim Übergang zu 10. und 11. sinkt diese plötzlich fast auf Null.

Nachdem am Beispiel des Ekkains (12.) seinerzeit festgestellt worden war, daß das Hineinflechten der Doppelbindung in den

¹⁾ Ähnliche Resultate fand inzwischen, noch nicht publizierten Versuchen zufolge, mein früherer Mitarbeiter E. Müller bei Vergleich der »heterotopen



Kohlenstoffring des »heterotopen« Cocains 4. die anästhesierende Kraft außerordentlich verstärkt, war es in hohem Maße erwünscht, die in der gesättigten Tropan-Reihe durchgeführten Synthesen auf die ungesättigte Tropicidin-Reihe zu übertragen. Die recht geringe Ausbeute an Nortropidin (13.), das man ausgehend vom Tropin (2.) erhalten kann und die Unmöglichkeit, größere Mengen Tropin in letzter Zeit zu beschaffen, haben uns nicht erlaubt, die Synthese hier im vollen gewünschten Umfang durchzuführen: immerhin gelang es uns, das β -Oxyäthyl-nortropidin (14.) und das γ -Oxypropyl-nortropidin (15) zu erhalten und vom ersteren sowohl den Benzoesäure- als auch den Tropasäure-ester abzuleiten, während in der γ -Reihe das Material für die Einführung des Tropasäure-Restes nicht mehr ausreichte und wir uns mit der Benzoylverbindung begnügen mußten.

Die pharmakologische Untersuchung dieser drei ungesättigten Derivate ergab folgendes Bild. Während bei der Tropicidylverbindung der Base 14. eine Zunahme der mydriatischen Wirkung gegenüber dem Tropasäure-ester von (5.) nicht nachweisbar ist — die Verbindung erweist sich im Gegenteil etwas schwächer —, tritt die Verstärkung in die Erscheinung in der benzoylierten Reihe, nur daß sich der optimale Punkt vom Amin 15. zum Amin 14. verschiebt¹⁾. Die Benzoylverbindung dieses letzteren steht ein ausgezeichnetes, stark wirksames, zugleich ungiftiges Anästhetikum dar, das dem Ekkain zur Seite gestellt werden kann. Mit Rücksicht auf seine Schwerzugänglichkeit und daher die Aussichtslosigkeit, es der Praxis zuzuführen, haben wir darauf verzichtet ihm gleich dem Ekkain und Mydriasin (l. c.) einen kurzen Trivialnamen zu geben.

Versucht man, die gesamten, bisher bei heterotopen Verbindungen vom Cocain-, Tropa-cocain- und Atropin-Typus gesammelten Erfahrungen kurz zusammenzufassen²⁾, so läßt sich etwa Folgendes sagen: Soweit es sich um Stoffe von ausgeprägt mydriatischer Wirkung handelt (Tropasäure-ester der 5 Basen: 3., 9., 10., 11., 14.) ist das Material noch nicht umfangreich genug, um eine klar zutage tretende einfachere Gesetzmäßigkeit erkennen zu lassen. Soweit aber Stoffe von vorwiegend anästhetischer Wirkung in Frage kommen (im ganzen 12 Repräsentanten) erweist sich erstens — und zwar ganz unabhängig von der speziellen Art der Verankerung des Hydroxyls im

¹⁾ Dagegen liegt nach gleichfalls noch nicht publizierten Versuchen von Müller in der ungesättigten heterotopen Cocainreihe das Optimum genau so wie in der gesättigten Reihe beim Ekkain mit γ -ständigem benzoylierten Hydroxyl.

²⁾ Eine genaue Schilderung des pharmakologischen Versuchsmaterials wird Hr. Geh. Rat. Pohl an anderer Stelle geben.

Molekül — dessen γ -Stellung zum Stickstoff in den meisten Fällen als die optimale; und es steigert zweitens die Dehydrierung des Kohlenstoff-Siebenrings den Grad der Wirkung. Wir halten namentlich das erste Resultat für neu und beachtenswert. Es erinnert zwar ein wenig an das von uns früher¹⁾ bei der Untersuchung der Hordenin-Homologen $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot [\text{CH}_2]_x \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ gewonnene Resultat, wo die blutdruck-steigernde Wirkung abnimmt, sobald x größer als 2 wird, indessen können die Phenolbasen nicht gut zum Vergleich herangezogen werden, da die Verhältnisse hier augenscheinlich viel verwickelter liegen: zeigen doch die Anfangsglieder $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ und $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ überhaupt keine Analogie mehr in ihrer Wirkung mit den folgenden Gliedern: Die kontinuierliche quantitative Änderung der Wirkung, wie sie für Anästhetica der Tropin- und Cocain-Reihe charakteristisch ist, fehlt. Ob eine solche, und zwar mit einem irgendwo in der Mitte liegenden Maximum der Wirkung, auch in anderen physiologisch wirksamen Stoffklassen auftreten wird, dahin zielende Untersuchungen dürften für die Weiterentwicklung der Lehre vom Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung wohl recht lohnend sein.

Versuche.

Für die Darstellung der Tropan-Derivate diente uns als Ausgangsmaterial Tropan (I.), das dem einen von uns schon vor längerer Zeit von der Firma E. Merck in Darmstadt überlassen worden war; für die Gewinnung der Tropidin-Derivate bedienten wir uns als Ausgangsmaterial des Tropins, das uns, ebenso wie reine Tropasäure, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{CH}_2 \cdot \text{OH}) \cdot \text{CO}_2\text{H}$, die Chemischen Werke Grenzach in liberaler Weise zur Verfügung stellten. Beiden Fabriken möchten wir auch an dieser Stelle für die Unterstützung unserer Arbeit besten Dank sagen.

Der Übergang vom Tropan zum Nortropan, dessen wir für die Synthese der drei Alkamine 9., 10. und 11. bedurften, läßt sich auf drei Wegen erreichen: Durch Destillation des Tropan-Chlorhydrats im Salzsäurestrom nach Ladenburg²⁾, durch Behandlung des Tropans mit unterchloriger Säure und Reduktion der *N*-Chlorverbindung $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N} \cdot \text{Cl}$ nach Willstätter und Iglaue³⁾ und endlich durch Einwirkung von Bromcyan auf das Tropan und Verseifung der Cyanverbindung $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N} \cdot \text{CN}$ nach v. Braun⁴⁾. Ein Vergleich der drei Methoden⁵⁾ zeigte uns, daß die erste, die natürlich die einfachste

¹⁾ B. 45, 2504 [1912]; 47, 492 [1914].

²⁾ B. 20, 1649 [1887]. ³⁾ B. 33, 1636 [1900]. ⁴⁾ B. 44, 1252 [1911].

⁵⁾ Die Oxydation des Tropans nach Ciamician und Silber (B. 29, 484 [1896]) haben wir gar nicht zum Vergleich herangezogen.

ist, sehr wenig brauchbare Resultate liefert: die Ausbeute an Nortropan ist außerordentlich gering. Die Bromcyan-Methode ist in experimenteller Hinsicht zwar auch relativ einfach, liefert aber wegen der gleichzeitig mit der Entmethylierung verlaufenden Ringsprengung wenig befriedigende Ausbeuten: wir konnten sie im Einklang mit unseren früheren Angaben nicht über 25 % der Theorie steigern. Sehr zweckmäßig, auch beim Arbeiten in größerem Maßstabe, erweist sich aber die Methode von Willstätter und Iglauer. Da die Verfasser sie für das Tropan nur in ganz kurzen Worten schildern, möchten wir unsere Erfahrungen hier etwas ausführlicher an einem Beispiel angeben.

In 38.8 g Natriumhydroxyd in 200 cem Wasser wurden bei 0° ca. 34.4 g Chlor eingeleitet und dann 20 g Borsäure zugesetzt. In die so bereitete Lösung von unterchloriger Säure (3 Mol.) wurde 20 g (1 Mol.) Tropan unter guter Kühlung und stetigem Rühren allmählich zutropfen gelassen. Die Reaktion macht sich sofort durch Temperatur-Erhöhung und Auftreten eines stechenden Geruches bemerkbar. Nach ihrer Beendigung wird die milchig getrübte Flüssigkeit erschöpfend ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Äther im Vakuum vertrieben. Das *N*-Chlor-nortropan hinterbleibt in einer Menge von 21 g als stechend riechendes, schwach gelb gefärbtes Öl. Zur Reduktion wurde es zu einer lebhaft turbinierten Suspension von ca. 20 g Zinkstaub in 200 cem Wasser, die mit einigen Tropfen verd. Salzsäure versetzt waren, zugegeben, wobei die Reaktion, deren Ende man leicht am Verschwinden des stechenden Geruches erkennen kann, momentan einsetzte. Nach dem Übersättigen mit Alkali wurde das Nortropan mit Wasserdampf abgetrieben, das Destillat schwach salzsauer gemacht, fast bis zur Trockne eingedampft, die Base mit Stangenkali freigemacht, in wenig Äther aufgenommen und nach dem Trocknen im Vakuum destilliert: sie geht fast ohne Vors- und Nachlauf unter 11 mm bei 61° in einer Menge von 10 g über und erstarrt in der Vorlage sehr schnell zu einer farblosen Masse.

Viel weniger günstige Resultate als beim Tropan erhielten wir bei Anwendung der Willstätterschen Methode auf das Tropicidin. Die Entmethylierung, welche nach Willstätter und Iglauer (l. c.) mehr als 75 % desamins in Chloramin verwandelt, lieferte uns stets mehr als die Hälfte des Tropicidins unverändert zurück, während nicht ganz die Hälfte in *N*-Chlor-nortropicidin verwandelt wurde. Davon wurde weiter bei der Reduktion nur etwa der fünfte Teil in reines Nortropicidin (Sdp. 160—161°) übergeführt, und es gelang uns nicht, die Ausbeute zu verbessern. Leider stehen andere Wege zur Nortropicidin-Gewinnung zurzeit nicht zur Verfügung.

N- β -Oxyäthyl-nortropan, $C_7H_{13}N \cdot [CH_2]_2 \cdot OH$ (9).

Wenn man Nortropan mit der äquivalenten Menge Äthylenoxyd in ca. 30-proz. Chloroform-Lösung unter Zusatz einer Spur

Wasser auf 40—50° erwärmt, so ist nach etwa 5 Stunden die Umsetzung eine vollständige. Nach dem Verdunsten des Chloroforms erhält man einen schwach gefärbten flüssigen Rückstand, der ohne merklichen Vor- und Nachlauf unter 13 mm bei 127—128° siedet.

0.1324 g Sbst.: 0.3386 g CO₂, 0.1295 g H₂O.

C₉H₁₇ON. Ber. C 69.63, H 10.96.

Gef. » 69.76, » 10.94.

Die neue Base stellt eine ziemlich dicke, wasserhelle Flüssigkeit von intensivem Geruch dar.

Ihr Chlorhydrat scheidet sich aus Alkohol in schönen, farblosen, glänzenden Nadeln ab, die an der Luft zerfließen und bei 157° schmelzen. Mit Platinechlorwasserstoffsäure tritt es zu einem sehr leicht in Wasser löslichen Platinsalz zusammen, das beim Verdunsten der Lösung in roten Nadeln vom Zersetzungspunkt 194—196° herauskommt.

0.1150 g Sbst.: 0.0304 g Pt.

C₁₅H₂₅O₂N₂Cl₆Pt. Ber. Pt 27.18. Gef. Pt 26.78.

Das Pikrat ist leicht löslich in heißem, schwer in kaltem Alkohol und stellt lange gelbe Nadeln vom Schmp. 181° dar.

0.0992 g Sbst.: 12.6 ccm N (21°, 713 mm).

C₁₅H₂₀O₈N₄. Ber. N 14.57. Gef. N 14.80.

Das Jodmethylat endlich, das sich leicht beim Zusammenbringen der Komponenten bildet, scheidet sich aus Alkohol in schönen glänzenden Blättchen vom Schmp. 261° ab.

0.0383 g Sbst.: 0.0714 g AgJ.

C₁₀H₂₀ONJ. Ber. J 43.60. Gef. J 43.70.

Löst man das Oxyäthyl-nortropan in etwa der 10-fachen Menge Chloroform, setzt dieselbe Gewichtsmenge Benzoylchlorid zu und erwärmt auf dem Wasserbade, so beginnt die Bildung des Chlorhydrats des [Benzoyl-β-oxyäthyl]-nortropans. Nach etwa einer Stunde kühlt man ab, wobei bereits ein Teil des Salzes sich abscheidet, setzt Äther zu, wobei noch mehr Amin als Chlorhydrat ausgeschieden wird, vervollständigt die Fällung durch Zusatz ätherischer Salzsäure, bis keine Vermehrung des Niederschlags erfolgt, saugt das nur wenig klebrige Salz ab, löst in Alkohol, von dem es leicht in der Wärme aufgenommen wird und fällt durch vorsichtigen Zusatz von Äther. Man erhält es so in Form glänzender Krystalldrusen vom Schmp. 118°

0.1166 g Sbst.: 0.0368 g AgCl.

C₁₈H₂₂O₂NCl. Ber. Cl 12.05. Gef. Cl 11.84.

Das freie [Benzoyl-β-oxyäthyl]-nortropan ist ölig, und konnte nicht zum Krystallisieren gebracht werden.

Zur Einführung des Tropasäure-Restes an Stelle des Wasserstoffs in das Hydroxyl der Oxybase wandten wir die von Wolffenstein

und Mamlock¹⁾ ausgearbeitete, von uns auch schon beim Mydriasin angewandte, — auf der Verwendung von Acetyl-tropasäurechlorid beruhende — Methode an. Zu in einem Kölbchen mit Chlorcalcium-Verschluß befindlichem Acetyl-tropasäurechlorid brachten wir salzsaures β -Oxyäthyl-nortropan und erwärmten 30 Min. auf dem Wasserbade, wobei die unter Chlorwasserstoff-Entwicklung vor sich gehende Reaktion sehr bald einsetzte. Dann wurde im dreifachen Volumen Wasser gelöst, mehrere Stunden zur Abspaltung des Essigsäurerestes stehen gelassen und das neue Tropein mit verdünnter Lauge ausgefällt. Seine analytische Untersuchung bot zunächst gewisse Schwierigkeiten, denn das Amin ist selber ölig, läßt sich auch durch starkes Abkühlen nicht zur Krystallisation bringen, mit ätherischer Salzsäure liefert es ein öliges Chlorhydrat, mit Bromwasserstoffsäure ein ebensolches Bromhydrat; als dicke Öle fallen ferner das Gold- und das Platinsalz in wäßriger und das oxalsaure Salz in ätherischer Lösung aus. Wir fanden schließlich, daß das Tropein beim Übergießen mit Jodmethyl damit zu einem Jodmethylat zusammentritt, das erst ölig ist, ziemlich schnell aber erstarrt und aus wenig Alkohol, worin es sich leicht löst, gut umkrystallisiert werden kann; es scheidet sich in schönen weißen Blättchen vom Schmp. 137—138° ab.

0.1333 g Sbst.: 0.0695 g AgJ.

$C_{19}H_{28}O_3$ N.J. Ber. J 28.51 Gef. J 28.83.

Zur pharmakologischen Untersuchung wurde das Tropein²⁾ in einem gewogenen Kölbchen in trockner ätherischer Lösung mit Salzsäure gefällt, die ölige Fällung mit Alkohol-Äther umgelöst, das Lösungsmittel abgegossen und das Kölbchen im Exsiccator bis zur Gewichtskonstanz evakuiert. Dann konnten wäßrige Lösungen von der gerade gewünschten Konzentration hergestellt werden.

N- γ -Oxypropyl-nortropan, $C_7H_{13}N.[CH_2]_3.OH$ (10).

Der Zugang zu den Derivaten des γ -Oxypropyl-nortropans wird in sehr einfacher Weise durch den γ -Brompropyl-ester der Benzoesäure, $Br.[CH_2]_3.O.CO.C_6H_5$, erschlossen. Wie in verschiedenen, bisher bearbeiteten Fällen³⁾, gestattet damit das Nortropan in glatter Weise den Austausch des sekundären Wasserstoffatoms am Stickstoff gegen den Rest $—[CH_2]_3.O.CO.C_6H_5$, und durch Verseifung

¹⁾ B. 41, 723 [1908].

²⁾ und ähnlich auch die weiter unten beschriebenen homologen Tropasäure-Derivate.

³⁾ Vergl. z. B. B. 49, 966 [1916]; 52, 235 [1918].

resultiert dann die in der Überschrift genannte, in verschiedener Weise weiter acylierbare Base.

Wird Nortropan (2 Mol.) in etwa der gleichen Gewichtsmenge Benzol mit γ -Brompropyl-benzoat (1 Mol.) versetzt und das Gemisch auf dem Wasserbad angewärmt, so beginnt schon nach wenigen Minuten die Abscheidung von Nortropau-Bromhydrat. Man erwärmt 3—4 Stdn., kühlt ab, setzt verdünnte Salzsäure und Äther zu, schüttelt gut durch und erhält zwischen der wäßrigen und der ätherisch-benzolischen Schicht in recht bedeutender Menge einen Krystallbrei (A), der fast reines, salzsaures [Benzoyl- γ -oxypropyl]-nortropan darstellt. Man saugt ab, trennt die Schichten und setzt zur wäßrigen zur Bindung des Nortropans Natriumnitrit zu. Nach 12-stündigem Stehen wird die Nitrosoverbindung ausgeäthert und das [Benzoyl- γ -oxypropyl]-nortropan mit Alkali ausgefällt. Nachdem wir in kleineren Versuchen gefunden hatten, daß der Base infolge partieller Verseifung gewöhnlich kleine Mengen Oxypropyl-nortropan anhafteten, fanden wir es zweckmäßig, sie mit nicht zu viel Chloroform auszuschütteln, die aus A in Freiheit gesetzte Base zuzufügen und nach dem Trocknen 1 Stde. mit etwas Benzoylchlorid auf dem Wasserbad zu erwärmen. Setzt man dann Äther und etwas ätherische Salzsäure zu, so fällt in fast quantitativer Ausbeute das reine Chlorhydrat der benzoylierten Oxybase aus. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther erhält man das in Alkohol und auch in Wasser nicht übermäßig leicht lösliche Salz in Form eines glänzenden Krystallmehls vom Schmp. 162°.

0.1428 g Sbst.: 0.3430 g CO₂, 0.0954 g H₂O. — 0.1166 g Sbst.: 0.0550 g AgCl.

C₁₇H₂₄O₂NCl. Ber. C 65.88, H 7.75, Cl 11.43.

Gef. » 65.55, » 7.47, » 11.66.

Das Platinsalz ist in kaltem Wasser fast unlöslich, löst sich etwas in heißem und schmilzt unter Zersetzung bei 192°, nachdem es sich von 188° ab verfärbt hat.

0.0936 g Sbst.: 0.0192 g Pt.

C₃₄H₄₈O₄N₂Cl₆Pt. Ber. Pt 20.36. Gef. Pt 20.51.

Die Base selber ist ölig und nicht destillierbar. Kocht man sie in alkoholisch-wäßriger Lösung mit 3—4 Mol. Natriumhydroxyd etwa 3 Stdn., so ist die Verseifung der Benzoylgruppe beendet. Man macht salzsauer, vertreibt den Alkohol, macht alkalisch, schüttelt das abgeschiedene γ -Oxypropyl-nortropan mit Äther aus, trocknet kurze Zeit über Stangenkali und fraktioniert im Vakuum. Das Alkamin geht fast ohne Vor- und Nachlauf in einer Ausbeute, die der theoretischen nahe kommt, unter 22 mm bei 141—143° über und stellt eine wasserhelle, ziemlich dicke Flüssigkeit dar, die ausgesprochen basisch aber weniger intensiv als das niedrigere Homologe riecht.

0.1220 g Sbst.: 0.3169 g CO₂, 0.1259 g H₂O.

C₁₀H₁₉ON. Ber. C 70.52, H 11.84.

Gef. » 70.87, » 11.62.

Das Pikrat krystallisiert aus Alkohol in schönen, gelben Nadeln vom Schmp. 121°.

0.1031 g Sbst.: 12.5 ccm N (19°, 760 mm).

C₁₆H₂₂O₈N₄. Ber. N 14.07. Gef. N 14.17.

Das Chlorhydrat, das nicht hygroskopisch ist, scheidet sich aus Alkohol-Äther in glänzenden, farblosen Krystallen ab, die bei 155° schmelzen, und liefert, wie das meistens bei Alkaminen der Fall ist, ein äußerst leicht in Wasser lösliches Platinsalz, das aus konzentriertester Lösung in feinen, gelben Nadeln vom Schmp. 166° herauskommt.

Sehr leicht bildet sich das Jodmethyolat, das auch von heißem Alkohol schwer gelöst wird und bei 261° schmilzt.

0.1508 g Sbst.: 0.1138 g AgJ.

C₁₁H₂₂ONJ. Ber. J 41.05. Gef. J 40.79.

Zum physiologischen Vergleich mit dem [Benzoyl- γ -oxypropyl]-nortropan schien es uns nicht ohne Interesse, das *p*-Amino-benzoylderivat heranzuziehen, in dem die basischen Eigenschaften des Moleküls eine Steigerung erfahren haben. Wie schon in der Einleitung erwähnt, tritt eine merkliche Änderung in der physiologischen Wirkung durch Einfügung der Aminogruppe nicht ein — vermutlich deshalb, weil schon die benzylierte Oxybase stark genug als Base ist und ihre Salze in wäßriger Lösung keine Hydrolyse erfahren.

Der Weg zum *N*-[*p*-Aminobenzoyl- γ -oxypropyl]-nortropan führt über die *p*-Nitroverbindung. Man erhält sie, wenn man das Alkamin in der üblichen Weise mit Natronlauge und einer ätherischen *p*-Nitrobenzoylchlorid-Lösung schüttelt, die sich bald gelb färbende ätherische Schicht abtrennt, mit wäßriger Salzsäure ausschüttelt, die Nitrobase mit Alkali in Freiheit setzt, mit Äther aufnimmt und den Äther verdunsten läßt. Sie hinterbleibt als gelbe Krystallmasse, die sich in allen organischen Lösungsmitteln leicht löst und bei 40° schmilzt.

0.1123 g Sbst.: 8.5 ccm N (18°, 758 mm).

C₁₇H₂₂O₄N₂. Ber. N 8.77. Gef. N 8.88.

Ihr Chlorhydrat ist in Alkohol auch in der Wärme schwer löslich und schmilzt bei 236°.

0.0892 g Sbst.: 0.0350 g AgCl.

C₁₇H₂₃O₄N₂Cl. Ber. Cl 9.69. Gef. Cl 9.70.

Das Pikrat zeigt den Schmp. 186°.

Mit Stannochlorid kann in der üblichen Weise die Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert werden. Die *p*-Amino-benzoylbase stellt ein geruchloses, zähes, fast farbloses Öl dar, das, wie die nicht amidierte Base, in Form von Salzen analysiert werden mußte.

Das mit ätherischer Salzsäure dargestellte Dichlorhydrat ist in Alkohol schwer löslich, sintert bei 211° und schmilzt bei 215–216°.

0.1338 g Sbst.: 0.1052 g AgCl.

$C_{17}H_{26}O_2N_2Cl_2$. Ber. Cl 19.68. Gef. Cl 19.90.

Das in Wasser schwer lösliche, feinkörnige Platinsalz schmilzt bei 217° unter Aufschäumen.

0.1530 g Sbst.: 0.0424 g Pt.

$C_{17}H_{26}O_2N_2Cl_6Pt$. Ber. Pt 27.9. Gef. Pt 27.71.

Das in Alkohol schwer lösliche Pikrat zeigt den Schmp. 150°.

0.0814 g Sbst.: 9.5 ccm N (20°, 761 mm).

$C_{23}H_{27}O_9N_5$. Ber. N 13.31. Gef. N 13.62.

Mit Essigsäure-anhydrid liefert die Aminobase unter Erwärmung die zugehörige Acetylverbindung, die auch nur in flüssiger Form gefaßt werden konnte.

Das Pikrat ist leichter löslich als das oben erwähnte Pikrat, fällt zuerst als Öl aus, wird aber aus Alkohol durch vorsichtigen Zusatz von Äther als gelbes Krystallpulver vom Schmp. 113° gewonnen.

0.1890 g Sbst.: 20.2 ccm N (19°, 761 mm).

$C_{25}H_{29}O_{10}N_5$. Ber. N 12.54. Gef. N 12.57.

Ganz ähnlich dem β -Oxyäthyl-nortropan verläuft beim γ -Oxypropyl-nortropan die Umsetzung mit Acetyl-tropasäurechlorid. Auch dieses homologe Tropein ist an sich ölig und liefert lauter ölige Salze. Fest und schön krystallisiert erhält man wie dort das Jodmethylat, das aus Alkohol in schönen Krystalldrusen anschießt und bei 111° schmilzt.

0.1628 g Sbst.: 0.3116 g CO_2 , 0.0950 g H_2O .

$C_{26}H_{30}O_2NJ$. Ber. C 52.16, H 6.80.

Gef. » 51.86, » 6.53.

N-[ϵ -Oxy-amyl]-nortropan, $C_7H_{12}N.[CH_2]_5.OH$ (11).

Dieselbe Reihe von Reaktionen, die bei Anwendung von γ -Brompropyl-benzoat zu den im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Verbindungen führt, gestattet, wenn man sie auf das ϵ -Bromamylbenzoat, $Br.[CH_2]_5.O.CO C_6H_5$ ¹⁾, anwendet, die Verbindungen der übernächsten homologen Reihe zu fassen.

Die Umsetzung dieses gebromten Benzoesäureesters mit Nortropan und die Aufarbeitung der Reaktionsmasse vollzieht sich ganz in der beschriebenen Weise, nur daß das salzsaure Salz des [Benzoyl-oxyamyl]-nortropans, das viel leichter löslich ist, sich nicht wie dort beim Ansäuern mit Salzsäure abscheidet. Die Base selbst ist ölig und nicht destillierbar.

¹⁾ J. v. Braun, B. 46. 1782 [1913].

Ihr Chlorhydrat wird in Äther fest gefällt, ist in Alkohol sehr leicht löslich und scheidet sich auf Ätherzusatz in Form eines feinen Pulvers vom Schmp. 181° ab.

0.1389 g Sbst.: 0.3456 g CO₂, 0.1062 g H₂O. — 0.1726 g Sbst.: 0.0756 g AgCl.

C₁₉H₂₈O₂NCl. Ber. C 67.81, H 8.35, N 10.51.

Gef. » 67.87, » 8.55, » 10.84.

Das Platinsalz schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus heißem Alkohol bei 176°.

0.1252 g Sbst.: 0.0244 g Pt.

C₃₈H₅₆O₄N₂Cl₆Pt. Ber. Pt 19.27. Gef. Pt 19.49.

Das Pikrat ist mäßig löslich in Alkohol und verflüssigt sich bei 112—113°.

0.2103 g Sbst.: 19.7 ccm N (20°, 762 mm).

C₂₅H₃₀O₉N₄. Ber. N 10.56. Gef. N 10.89.

Das Produkt der Verseifung des benzoilylierten, amyhaltigen Alkamins, das *N*- ϵ -Oxyamyl-nortropan, geht beim ersten Destillieren von etwa 165—177° (20 mm) über; beim zweiten Destillieren verflüchtigt sich das meiste zwischen 174° und 176° als wasserhelle, ziemlich dicke Flüssigkeit, die viel schwächer basisch als die niederen Homologen riecht.

0.2140 g Sbst.: 0.5728 g CO₂, 0.2306 g H₂O.

C₁₉H₂₃ON. Ber. C 73.02, H 11.71.

Gef. » 73.02, » 12.05.

Ihr Pikrat krystallisiert aus Alkohol in schönen, gelben Blättern vom Schmp. 97°; das sehr leicht in Wasser lösliche Platinsalz bildet gelbe, bei 202° schmelzende Nadeln; das feste, gut aus Alkohol krystallisierende Jodmethylat schmilzt bis 270° nicht.

0.1480 g Sbst.: 0.1016 g AgJ.

C₁₃H₂₆ONJ. Ber. J 37.10. Gef. J 37.42.

Das mit Hilfe von Acetyl-tropasäurechlorid aus ϵ -Oxyamyl-nortropan dargestellte Tropein übertrifft noch die niederen Homologen in Bezug auf Krystallisationsunlust. Es ist selber ölig, lieferte ölige Salze, und selbst das Jodmethylat konnten wir nicht fest fassen. Das ölige Vereinigungsprodukt mit Jodmethyl wird zwar bei wiederholtem Umkrystallisieren aus Alkohol oder Wasser fest, verliert aber dabei den Tropylrest durch Verseifung und geht in das soeben erwähnte Jodmethylat der Oxybase über.

Zur Analyse verwandten wir das aus der ätherischen Lösung des Tropeus gefällte ölige Chlorhydrat, nachdem es bis zur Gewichtskonstanz im Exsiccator gestanden hatte.

0.1199 g Sbst.: 0.0425 g AgCl.

C₂₁H₃₃O₃NCl. Ber. Cl 9.29. Gef. Cl 9.80.

Das Resultat läßt, wenn es auch nicht allzu genau ist, keinen Zweifel, daß tatsächlich das Tropein vorgelegen hat.

N- β -Oxyäthyl-nortropidin, $C_7H_{10}N.[CH_2]_1.OH$ (14).

Nortropidin und Äthylenoxyd setzen sich in Chloroformlösung nach Zusatz eines Tropfens Wasser bei 40—50° völlig glatt um. Die in der Überschrift genannte Base siedet unter 12 mm bei 115—117°, also merklich tiefer als das analoge Derivat der gesättigten Reihe, ist farblos, ziemlich dickflüssig und besitzt typisch unangenehmen, basischen Geruch.

0.1403 g Sbst.: 0.3616 g CO_2 , 0.1283 g H_2O .

$C_9H_{15}ON$. Ber. C 70.54, H 9.86.

Gef. • 70.29, • 10.23.

Das — in Wasser sehr leicht lösliche — Platinsalz stellt lange, gelbe Nadeln vom Schmp. 158° dar, das gut aus Alkohol krystallisierende Pikrat orangefarbige Blättchen vom Schmp. 162°.

0.1035 g Sbst.: 13 ccm N (13°, 760 mm).

$C_{15}H_{18}O_8N_4$. Ber. N 14.66. Gef. N 14.99.

Das leicht in warmem, schwer in kaltem Alkohol lösliche Jodmethylat bildet derbe Krystalle, die bis 270° nicht geschmolzen sind.

0.0882 g Sbst.: 0.0705 g AgJ.

$C_{10}H_{18}ONJ$. Ber. J 43.01. Gef. J 43.20.

Mit Benzoylchlorid in Chloroform wird aus dem ungesättigten Alkamin glatt das Benzoylderivat gebildet, dessen salzsaures Salz auf Zusatz von Äther und etwas ätherischer Salzsäure sofort fest ausfällt und aus Alkohol schön krystallisiert vom Schmp. 184° gewonnen werden kann.

0.1436 g Sbst.: 0.3426 g CO_2 , 0.0926 g H_2O . — 0.1304 g Sbst.: 0.0636 g AgCl.

$C_{16}H_{20}O_2NCl$. Ber. C 65.38, H 6.84, Cl 12.09.

Gef. • 65.06, • 7.21, • 12.06.

Das Benzoyl-alkamin selbst ist, wie die anderen Repräsentanten dieser Körperklasse, ölig.

Das mit Acetyl-tropasäurechlorid dargestellte Tropylderivat zeigt alle Eigenschaften des Tropeins des ϵ -Oxyamylnortropans: auch hier war selbst das Jodmethylat nicht in krystallisierter Form zu fassen. Wohl aber gelang es uns, daraus nach dem Austausch des Jods gegen Chlor mit Platinchlorid das feste Platinsalz zu fällen.

Es scheidet sich als zunächst käsiger, gelber Niederschlag ab, der sich allmählich in ein feines, gelbes Krystallpulver verwandelt. Bei 120° beginnt es sich dunkel zu färben und schmilzt bei 139° unter Zersetzung.

0.0924 g Sbst.: 0.1455 g CO₂, 0.0424 g H₂O. — 0.1142 g Sbst.: 0.0216 g Pt
 C₃₈H₅₉O₆N₂Cl₆Pt. Ber. C 42.67, H 4.78, Pt 19.28.
 Gef. » 42.94, » 5.13, » 18.92.

N-γ-Oxypropyl-nortropidin, C₇H₁₀N.(CH₂)₃.OH (15.).

Mit γ-Brompropyl-benzoesäureester setzt sich Nortropidin in Benzollösung glatt um. Durch Ausschütteln mit verdünnter Säure, Nitrosieren der sauren Lösung, Ausschütteln mit Äther und Alkalisieren der sauren Flüssigkeit gewinnt man das *N*-[Benzoyl-γ-oxypropyl]-nortropidin als ziemlich dickes, nicht krystallisierendes Öl, das nach dem Trocknen seiner ätherischen Lösung mit Pottasche, mit Chlorwasserstoff ein zunächst öliges Chlorhydrat ergab. Schon einmaliges Lösen in Alkohol und vorsichtiges Füllen mit Äther liefert es aber in Form eines feinen Krystallpulvers, das bei 165–167° schmilzt und sich als rein erweist.

0.1408 g Sbst.: 0.3430 g CO₂, 0.0832 g H₂O. — 0.1008 g Sbst.: 0.0113 g Cl.
 C₁₇H₂₂O₂NCl. Ber. C 66.58, H 6.88, Cl 11.53.
 Gef. » 66.43, » 6.61, » 11.21.

Die Verseifung der Benzoylverbindung führt anscheinend glatt zu dem in der Überschrift genannten Alkamin; doch konnten wir nicht genügend Ausgangsmaterial mehr verwenden, um es durch Destillation zu reinigen und durch Derivate in richtiger Weise zu charakterisieren. Aus demselben Grunde mußten wir zurzeit auch auf die Angliederung des Tropasäure-Restes an das Hydroxyl, so gern wir nach dieser Richtung unsere Versuchsreihe ergänzt hätten, verzichten.

71. A. Windaus und E. Kirchner: Über die Oxydation des Cholesterylacetats. (30. Mitteilung über Cholesterin.)

[Aus dem Allgem. Chem. Universitäts-Laboratorium Göttingen.]

(Eingegangen am 16. Februar 1920.)

Die Einwirkung von Chromsäure-anhydrid auf Cholesterylacetat ist zuerst von Mauthner und Suida²⁾ und später nochmals von Windaus und Resau³⁾ eingehend untersucht worden. Trotzdem ist es noch nicht gelungen, die Art des Reaktionsverlaufes vollständig klarzulegen und die Konstitution der gebildeten Oxydationsprodukte, des β-Oxy-cholestenolacetats, C₂₆H₄₆O₃, und eines unbenannten Stoffes von der Formel C₂₆H₄₆O₄ zu ermitteln.

¹⁾ Nach Dennstedt. ²⁾ M., 17, 594 [1896]. ³⁾ B., 48, 850 [1915].